

TERAPIA DIVERSELOR FORME CLINICE A DEPRESIILOR REZISTENTE

Ghenadie Cărauşu – conf. univ., dr. şt. med.,

Catedra de psihiatrie, narcologie şi psihologie medicală, IP USMF „Nicolae Testemiţanu”

tel. 069373670, drcarausu@yahoo.com

Rezumat

Scopul lucrării constă în studierea principiilor de administrare, dozare a antidepresivelor în cazul pacienţilor cu depresie rezistentă, aplicarea unui management eficace de depăşire a rezistenţei terapeutice. Studiul a fost realizat pe un lot 612 pacienţi cu depresie refractară. Dinamica scorurilor conform scalelor Hamilton, Montgomery - Asberg şi Beck denotă că dintre cei 612 (100%) de pacienţi incluşi în studiu – 545 (89,1%) de subiecţi au prezentat rezultate pozitive la tratament (remisiune – 29 bolnavi (4,7%) şi remisiune parţială – 516 subiecţi (84,3%), iar 67 (10,9%) de bolnavi - rezultate negative (lipsa remisiunii). Din antidepresive şi-au demonstrat eficacitatea preparatele cu acţiune duală şi mixtă (venlafaxina şi ADT), administrate conform sindromului principal. Administrarea timostabilizatoarelor, dar şi a antipsihoticelor atipice, în doze minime, au amplificat efectul antidepresiv şi au corectat elementele psihotice. Strategiile terapeutice au inclus

tratament de înlocuire cu folosirea unui antidepressiv din altă clasă; de trecere (substituția) - trecerea la alt antidepressiv, cu altă structură și mecanism de acțiune; de combinare, cu adăugarea unui alt antidepressiv; de augmentație, cu adăugarea/asocierea unui/ mai multor preparate, care crește concentrația antidepressivului.

Cuvinte-cheie: episod depresiv major, depresie rezistentă, farmacoterapie

Summary. The therapy of various clinical forms of resistant depressions

The purpose of this paper is to study the principles of administration, dosing of antidepressants in patients with resistant depression, the application of effective management to overcome therapeutic resistance. The study was conducted on a sample of 612 patients with refractory depression. Dynamic scores according to Hamilton, Montgomery - Asberg and Beck scales, shows that out of 612 (100%) patients included in the study - 545 (89,1%) subjects had positive results in treatment (remission - 29 patients (4,7%) and partial remission - 516 subjects (84,3%), and 67 (10,9%) patients - negative results (no remission). Since antidepressants have demonstrated the effectiveness of dual-acting preparations and mixed (venlafaxine and ADT), administered as main syndrome. The administration of timostabilizers, as well as atypical antipsychotics, in minimal doses, amplified the antidepressant effect and corrected psychotic elements. Therapeutic strategies have included replacement therapy with the use of an antidepressant from another class; the passage (substitution) - switching to another antidepressant with another structure and mechanism of action, combining, adding another antidepressant, augmentation with the addition of /association of a /several preparations, which increase the concentration of antidepressant.

Key words: major depressive episode, resistant depression, pharmacotherapy

Резюме. Терапия различных клинических форм резистентной депрессии

Целью данной работы является изучение принципов назначения, дозирования антидепрессантов у пациентов с резистентной депрессией, применение эффективного менеджмента для преодоления терапевтической резистентности. Исследование было проведено на 612 пациентов с рефрактерной депрессией. Динамика шкал Гамильтона, Монтомгери - Осберга и Бека, показывает, что из 612 (100%) пациентов, включенных в исследование - 545 (89,1%) имели положительные результаты при лечении (ремиссия - у 29 пациентов (4,7%); частичная ремиссия - у 516 больных (84,3%), а у 67 (10,9%) больных - отрицательные результаты (отсутствие ремиссии). Самую высокую эффективность продемонстрировали антидепрессанты двойного и смешанного действия (венлафаксин и ТЦА), назначенные согласно основному синдрому. Тимостабилизаторы, а также атипичные антипсихотические препараты, в минимальных дозах, усиливают антидепрессивный эффект и снимают психотические симптомы. Терапевтические стратегии включают: заместительную терапию с использованием антидепрессантов другого класса; замещение - переход к другому антидепрессанту, с другой структурой и механизмом действия; сочетанная терапия, с добавлением еще одного антидепрессанта; увеличение, с добавлением одного/ нескольких препарата /в, которые увеличивают концентрацию антидепрессанта.

Ключевые слова: большой депрессивный эпизод, резистентная депрессия, фармакотерапия

Introducere. Tulburările depresive sunt întâlnite mai frecvent decât alte maladii grave, precum cancerul sau SIDA, iar creșterea numărului de persoane afectate va reprezenta o reală problemă, mai ales pentru țările în curs de dezvoltare, care au foarte puține resurse destinate bolilor mentale [5, 11]. Numărul celor afectați va crește considerabil în următorii ani, astfel încât depresia va înregistra cele mai multe costuri sociale (numărul anilor de viață pierduți, din cauza decesului prematur sau a dizabilității severe provocate de boală) dintre toate celelalte patologii [3, 4, 8]. Depresiile rezistente constituie un domeniu particular în cadrul afecțiunilor depresive. Printre cauzele, ce determină limite în terapia acestor maladii s-au notat: erorile de diagnostic, folosirea inadecvată a chimioterapiei [7, 12, 13]. Pentru depășirea acestor probleme au fost propuse diferite metode de tratament: terapia prin perfuzie cu antidepressive, antidepressive non-convenționale, combinația antidepressive + neuroleptice, timostabilizatoare, T.E.C., însă pronosticul rămâne încă rezervat [6, 9, 10].

Scopul lucrării. Studiarea principiilor de administrare, dozare a antidepressivelor în cazul pacienților cu depresie refractară, aplicarea unui management eficace de depășire a rezistenței terapeutice.

Material și metode. Au fost luați în studiu 612 pacienți, 491 (80,23%) femei și 121 (19,77%) bărbați, cu episoade depresive majore, rezistente la tratament, internați în IMSP Spitalul Clinic de Psihiatrie. Locuitorii orașelor au constituit 416 de subiecți, ai satelor - 196 de bolnavi. Vârsta medie a bolnavilor a fost de $47,29 \pm 0,91$ ani, iar durata medie a bolii - de $13,25 \pm 0,72$ ani. Ponderele pacienților căsătoriți în momentul internării era de 54,08%, restul de 45,92% fiind divorțați, necăsătoriți sau văduvi. Examenul clinico-psihiopatologic a inclus cercetarea unor aspecte vizate de obiectivele acestei lucrări prin evaluarea complexă a datelor, cu ajutorul unui chestionar, special elaborat de noi. Stabilirea diagnosticului de episod depresiv la un număr de 612 pacienți, a fost urmată de cuantificarea intensității cu ajutorul celor două scale pentru depresie: HDRS (*Hamilton Depression Rating*

Scale) - scala depresiei Hamilton, MADRS (Montgomery - Asberg Depression Rating Scale) - scala depresiei Montgomery - Asberg și una de autoevaluare psihologică - BDI (Beck Depression Inventory) - inventarul depresiei Beck. Datele investigațiilor au fost prelucrate în mod computerizat prin metodele de analiză variațională, descriptivă, discriminantă și dispersională.

În acest studiu evaluările clinice, măsurarea eficacității tratamentului a avut loc în primele trei zile de administrare a noii scheme de tratament - prima vizită (V1), după două săptămâni - a doua vizită (V2) și la ieșire din spital - a treia vizită (V3). Pentru ca pacienții să fie considerați în remisiune, scorul de referință conform scalei Hamilton trebuia să fie mai mic sau egal cu 7; după scala Montgomery - Asberg - mai mic sau egal cu 12; conform scalei Beck - mai mic sau egal cu 9. Datele dinamicii scorurilor conform scalelor de evaluare pe parcursul perioadei de observare denotă că dintre cei 612 (100%) de pacienți incluși în studiu - 545 (89,1%) de subiecți au prezentat **rezultate pozitive** la tratament (**remisiune** - 29 bolnavi (4,7%) și **remisiune parțială** - 516 subiecți (84,3%): scorurile scalei depresiei Hamilton, Montgomery - Asberg - și Beck - sub 15) (**lotul I**), iar la 67 (10,9%) de bolnavi s-au notat **rezultate negative** (lipsa remisiunii), cu o scădere a acestor scoruri peste 15 (**lotul II**). Astfel, că lucrarea s-a bazat pe analiza comparativă a tuturor parametrilor conform acestor rezultate finale.

Rezultate. În procesul de selectare și administrare a antidepresivelor ne-am folosit de următoarele principii:

- evidențierea sindromului psihopatologic principal;
 - prescrierea antidepresivelor sedative în cazul depresiei agitate;
 - prescrierea antidepresivelor activatoare în cazul depresiei inhibitate;
 - prescrierea antidepresivelor echilibrante în cazul depresiei polimorfe;
 - jugularea rapidă a simptomelor în cazul unei simptomatologii acute;
 - utilizarea antidepresivelor sedative seara, iar celor activatoare - dimineața;
 - inițierea terapiei cu antidepresive duale și mixte;
 - administrarea preponderent parenterală a antidepresivelor, predominant prin perfuzie lentă sau i.m.
- Iar principiile utilizate de noi în dozarea antidepresivelor au fost:
- elucidarea profunzimii episoadelor depresive cu ajustarea unor doze eficiente;
 - efectuarea unei terapii timoanaleptice active cu creșterea rapidă a dozelor până la cele adecvate;

- creșterea dozelor la intervale de 2-4 zile;
- subdivizarea peste 2 săptămâni a dozelor în 1-2 prize pe zi;
- folosirea în staționar a dozelor în diapazonul de la medii la maxime;
- indicarea dozei maxime dimineața;
- micșorarea lentă a dozelor, cu suspendarea treptată a antidepresivului;
- recomandarea medicației în doza terapeutică la ieșire din staționar a pacienților.

Managementul s-a bazat pe un tratament:

1. individualizat al cazurilor, cu folosirea preparatelor antidepresive eficiente, sigure, în doză adecvată;
2. cu monitorizarea și evaluarea stării bolnavilor la anumite intervale de timp pe parcursul a cinci săptămâni;
3. continuu, cu observația stării până la stabilizarea stării și atingerea remisiunii;
4. de optimizare, bazată pe creșterea/ accelerarea dozelor de antidepresive, în scopul facilitării instalării efectului terapeutic;
5. cu excluderea politerapiei (indicarea cel mult a trei preparate psihotrope).

Iar strategiile terapeutice în observațiile noastre au inclus un tratament:

1. de înlocuire - folosirea unui antidepresiv din alta clasă;
2. de trecere (substituția) - trecerea la alt antidepresiv, cu altă structură și mecanism de acțiune;
3. de combinare, cu adăugarea unui alt antidepresiv;
4. de augmentație, cu adăugarea/ asocierea unui/ mai multor preparat/e, care crește/ cresc concentrația antidepresivului.

Anume preparatele mixte și cele duale au și fost indicate preponderent în observațiile noastre, dar conform principiilor elaborate de noi, la spitalizare, aceste medicamente, în afară de cele duale, au fost administrate, cu precădere, parenteral. Ținând seama de aceste considerente, dar și de manifestările psihopatologice ale sindromului de bază, în perioada inițială de 10-14 zile bolnavii au beneficiat de următoarele antidepresive (tabelul 1):

Datele noastre denotă, că în perioada inițială a tratamentului, de cele mai multe ori, a fost necesară indicarea medicamentelor i.m.: amitriptilina - 134 (21,90%) cazuri, lotul I - 124 (92,54%), lotul II - 10 (7,46%), clomipramina - 89 (14,54%), lotul I - 88 (98,88%), lotul II - 1 (1,12%), imipramina - 64 (10,46%), lotul I - 61 (95,31%), lotul II - 3 (4,69%), dar și a venlafaxinei per os - 94 (15,36%), lotul I - 91 (96,81%), lotul II - 3 (3,19%). Trebuie

Tabelul 1

Distribuția pacienților în funcție de tipul de antidepressiv folosit în perioada inițială

| Preparate | Total | | Lotul I | | | Lotul II | | | P |
|----------------------|-------|-------|---------|-------|-------|----------|-------|-------|------|
| | N | % | N | % | % | N | % | % | |
| | | | | lot | total | | lot | total | |
| Amitriptilină perf | 41 | 6,70 | 40 | 97,56 | 6,54 | 1 | 2,44 | 0,16 | **** |
| Amitriptilină, i.m. | 134 | 21,90 | 124 | 92,54 | 20,26 | 10 | 7,46 | 1,63 | |
| Amitriptilină per/os | 51 | 8,33 | 27 | 52,94 | 4,41 | 24 | 47,06 | 3,92 | |
| Clomipramină perf | 38 | 6,21 | 38 | 100,0 | 6,21 | 0 | 0 | 0 | |
| Clomipramină, i.m. | 89 | 14,54 | 88 | 98,88 | 14,38 | 1 | 1,12 | 0,16 | |
| Clomipramină per/os | 40 | 6,54 | 26 | 65,00 | 4,25 | 14 | 35,00 | 2,29 | |
| Imipramină perf. | 26 | 4,25 | 25 | 96,15 | 4,08 | 1 | 3,85 | 0,16 | |
| Imipramină, i.m. | 64 | 10,46 | 61 | 95,31 | 9,97 | 3 | 4,69 | 0,49 | |
| Imipramină per/os | 35 | 5,72 | 25 | 71,43 | 4,08 | 10 | 28,57 | 1,63 | |
| Venlafaxină | 94 | 15,36 | 91 | 96,81 | 14,87 | 3 | 3,19 | 0,49 | |
| Total | 612 | 100,0 | 545 | | | 67 | | | |

Notă: **** ($p < 0,001$) la compararea loturilor I și II

de menționat faptul că în cazurile noastre administrarea preparatelor în perfuzie a fost utilizată destul de frecvent - amitriptilina – 41 (6,70%) cazuri, lotul I - 40 (97,56%), lotul II – 1 (2,44%), clomipramina – 38 (6,21%), lotul I - 38 (100,0%), lotul II – 0 (0%), imipramina - 26 (4,25%) lotul I - 25 (96,15%), lotul II – 1 (3,85%). Această administrare perfuzabilă a antidepressivelor, uneori precedată de pretratament cu neuroleptice, este expusă la fel și în multe alte studii, în care autorii au obținut rezultate semnificative în circa 60% cazuri [130, 136, 162, 207, 234]. La compararea loturilor rezultatele statistice sunt veridice ($p < 0,001$), astfel, este important de semnalat că în perioada inițială a tratamentului contează mult metodele de administrare a preparatelor. La această etapă și-a demonstrat eficacitatea anume prescrierea parenterală a antidepressivelor, dar și a venlafaxinei per os.

În cercetarea noastră ne-am axat pe teoria adevanței terapeutice, astfel încât ca utilizarea medicației antidepressive, prin acțiunea sa psihofarmacologică, să poată corecta deficitul biochimic specific. Depresia rezistentă anxios-agitată (248 cazuri) răspunde la AD serotoninergice tip mixt (amitriptilină, clomipramină), inhibitori selectivi ai recaptării 5-HT (ISRS – paroxetină, sertralina), dar și la antidepressive „duale” (venlafaxina). Amitriptilina a fost cel mai des utilizat în această formă de depresie, datorită efectului antidepressiv bun, precum și capacității acestuia de a reface somnul. La 27 de pacienți administrarea intramusculară a amitriptilinei a fost utilizată conform schemei următoare: în prima zi - câte 20 mg la 9.00 și 9.30, 40 mg la 10.30, 50 mg la 12.30, 60 mg la 17.30 și 21.00, în ziua a 2...4-a - câte 40 mg la 9.00, 60 mg la 12.00, 70 mg la 17.30 și câte 80 mg la 21.00, iar în următoarele 5...10 zile - câte 70 mg la 9.00, 80 mg la 14.00 și câte 100 mg la 21.00, material prezentat și susținut în

brevet de invenție [1]. Subiecții cu depresie rezistentă melancolică (214 bolnavi) răspund preponderent la AD mixte (clomipramină); AD „duale” (venlafaxină); inhibitori selectivi ai recaptării 5-HT – sertralina, paroxetină [133, 189]. În 28 de cazuri administrarea intramusculară a clomipraminei în această formă de depresie a fost utilizată conform schemei următoare: în prima zi - câte 25 mg la orele 9.00 și 9.30, 50 mg la 10.30, la 12.30, la 17.30 și la 21.00, în ziua a 2-a...4-a - câte 50 mg la 9.00 și 12.00 și câte 75 mg la 17.30 și 21.00, iar în următoarele 5...10 zile - câte 75 mg la 9.00 și 12.00 și câte 100 mg la 21.00, material prezentat și susținut în brevet de invenție [2]. În cazul bolnavilor cu depresie rezistentă apatic-adinamică (150 de subiecți) în perioada inițială a tratamentului și-a demonstrat utilitatea indicarea frecventă a imipraminei i.m. În 10 cazuri administrarea intramusculară a imipraminei a fost utilizată conform schemei următoare: în prima zi - câte 25 mg la orele 9.00 și 9.30, câte 50 mg la 10.30, la 12.00, la 14.00 și la 17.00, în ziua a 2-a...4-a - câte 75 mg la 9.00 și 11.30 și câte 50 mg la 14.00 și 17.00, iar în următoarele 5...10 zile - câte 100 mg la 9.00 și câte 75 mg la 13.00 și la 17.00.

Pe parcursul următoarelor două săptămâni de tratament antidepressivele au fost administrate atât combinat (oral și perfuzabil), cât și în combinație cu alte preparate (tabelul 2).

Datele prezentate în tabel denotă faptul că pe parcursul tratamentului staționar cel mai indicat preparat a fost amitriptilina. 113 bolnavi (18,46%) au luat acest preparat i.m., lotul I, 110 cazuri (97,35%), lotul II, 3 cazuri (2,65%), iar per/os – 85 subiecți (13,89%), primul lot, 55 de cazuri (64,71%), al doilea, 30 de cazuri (35,29%). Deasemenea o frecvență înaltă s-a notat și la asocierea de scurtă durată a acestui preparat cu mianserina, 26 de bolnavi (4,25%), primul lot, 24

Tabelul 2

Distribuția pacienților în funcție de tipul de antidepresiv folosit pe parcursul tratamentului

| Preparate | Total | | Lotul I | | | Lotul II | | | P |
|--------------------------|-------|-------|---------|-------|-------|----------|-------|-------|------|
| | N | % | N | % | % | N | % | % | |
| | | | | lot | total | | lot | total | |
| Amitriptilină, i.m. | 113 | 18,46 | 110 | 97,35 | 17,97 | 3 | 2,65 | 0,49 | **** |
| Amitriptilină per/os | 85 | 13,89 | 55 | 64,71 | 8,99 | 30 | 35,29 | 4,90 | |
| Clomipramină, i.m. | 83 | 13,56 | 83 | 100,0 | 13,56 | 0 | 0 | 0 | |
| Clomipramină per/os | 71 | 11,60 | 57 | 80,28 | 9,31 | 14 | 19,72 | 2,29 | |
| Imipramină, i.m. | 64 | 10,46 | 63 | 98,44 | 10,29 | 1 | 1,56 | 0,16 | |
| Imipramină per/os | 45 | 7,35 | 35 | 77,78 | 5,72 | 10 | 22,22 | 1,63 | |
| Venlafaxină | 63 | 10,29 | 60 | 95,24 | 9,80 | 3 | 4,76 | 0,49 | |
| Amitriptilină+mianserină | 26 | 4,25 | 24 | 92,31 | 3,92 | 2 | 7,69 | 0,33 | |
| Clomipramină+sertralina | 14 | 2,29 | 13 | 92,86 | 2,12 | 1 | 7,14 | 0,16 | |
| Imipramină+fluoxetina | 16 | 2,61 | 14 | 87,50 | 2,29 | 2 | 12,50 | 0,33 | |
| Venlafaxina+paroxetina | 32 | 5,23 | 31 | 96,87 | 5,07 | 1 | 3,12 | 0,16 | |
| Total | 612 | 100,0 | 545 | | | 67 | | | |

Notă: **** (p<0,001) la compararea loturilor I și II

cazuri, (92,31%), cel de-al doilea, 2 cazuri, (7,69%). Datele obținute atestă că atunci, când am trecut de la un antidepresiv la altul, am evitat întreruperea bruscă a preparatului. Am preferat modificarea gradată încrucișată, în care doza medicamentului inefficient sau tolerat nesatisfăcător să fie scăzut lent, în timp ce medicamentul nou să fie introdus, la fel, gradual. În cazul amitriptilinei și mianserinei am utilizat cu prudență modificarea treptată încrucișată. Datele din acest tabel au demonstrat, că per ansamblu - clomipramina, atât i.m., 83 de cazuri, 13,56%, lotul I, 83 de cazuri (100,0%), lotul II, 0 cazuri (0%), cât și per/os, 71 de pacienți, (11,60%), în prima grupă - 57 de cazuri, (80,28%), iar în cea de-a doua - 14 cazuri, (19,72%) a fost și el un preparat indicat destul de des. Precizăm faptul că în cazul trecerii de la clomipramină la sertralină am întrerupt complet primul înainte de instituirea noului medicament. Evaluarea datelor din acest tabel a demonstrat și că de multe ori

subiecților pe parcursul tratamentului staționar era indicată imipramina, atât i.m., 64 (10,46%), lotul I, 63 cazuri, (98,44%), lotul II, 1 caz, (1,56%), cât și per/os, 45 (7,35%), primul lot, 35 cazuri, (77,78%), cel de-al doilea, 10 cazuri, (22,22%). Un număr de 16 bolnavi, (2,61%), I lot - 14 cazuri, (87,50%), lotul II - 2 cazuri, (12,50%) au luat inițial imipramină, cu trecerea ulterioară la fluoxetină. Un număr semnificativ de bolnavi pe parcursul tratamentului staționar au beneficiat de prescrierea venlafaxinei, 63 de bolnavi, 10,29%, I lot - 60 de cazuri, (95,24%), lotul II - 13 cazuri, (4,76%). Trecerea de la venlafaxină la paroxetină s-a efectuat cu prudență, iar doza de paroxetină a fost instituită lent, începând de la 10 mg/zi.

În ultimele săptămâni de tratament antidepresivele au fost indicate bolnavilor în felul următor (tabelul 3).

Ca și în tabelul anterior, studiul confirmă că de cele mai multe ori subiecților le-a fost indicat un

Tabelul 3

Distribuția pacienților în funcție de tipul de antidepresiv folosit la ieșire din staționar

| Preparate | Total | | Lotul I | | | Lotul II | | | P |
|----------------------|-------|-------|---------|-------|-------|----------|-------|-------|---|
| | N | % | N | % | % | N | % | % | |
| | | | | lot | total | | lot | total | |
| Amitriptilină per/os | 190 | 31,05 | 159 | 83,68 | 25,98 | 31 | 16,32 | 5,07 | * |
| Clomipramină per/os | 161 | 26,31 | 145 | 90,06 | 23,69 | 16 | 9,94 | 2,61 | |
| Imipramină per/os | 110 | 17,97 | 99 | 90,00 | 16,18 | 11 | 10,00 | 1,80 | |
| Venlafaxină | 63 | 10,29 | 60 | 95,24 | 9,80 | 3 | 4,76 | 0,49 | |
| Mianserină | 27 | 4,41 | 25 | 92,59 | 4,08 | 2 | 7,41 | 0,33 | |
| Paroxetină | 32 | 5,23 | 31 | 96,87 | 5,07 | 1 | 3,12 | 0,16 | |
| Fluoxetină | 16 | 2,61 | 14 | 87,50 | 2,29 | 2 | 12,50 | 0,33 | |
| Sertralină | 13 | 2,12 | 12 | 92,31 | 1,96 | 1 | 7,69 | 0,16 | |
| Total | 612 | 100,0 | 545 | | | 67 | | | |

Notă: * p>0,05 la compararea loturilor studiate

ADT, și anume amitriptilina, per/os, la circa două treimi din pacienți - 190 (31,05%), lotul I, 159 cazuri, (83,68%), lotul II, 31 cazuri, (16,32%) și clomipramina, per/os - 161 (26,31%), lotul I, 145 cazuri, (90,06%), lotul II, 16 cazuri, (9,94%). Este de remarcat că frecvent s-a administrat și imipramina, per/os - 110 (17,97%), lotul I, 99 cazuri, (90,00%), lotul II, 11 cazuri, (10,00%), dar și venlafaxina - 63 (10,29%), lotul I, 60 cazuri, (95,24%), lotul II, 3 cazuri, (4,76%) paroxetina - 32 (5,23%), lotul I, 31 cazuri, (96,87%),

lotul II, 1 caz, (3,12%). Rezultatele obținute de noi demonstrează că celelalte preparate (Mianserina, Fluoxetina, Sertralina) au fost indicate în mai puțin de zece la sută din cazuri.

Ulterior prezentăm ponderea pacienților în funcție de dozele medicamentelor în perioada inițială a tratamentului, pe parcursul medicației și la ieșire din staționar, conform principiilor elaborate de noi (tabelele 4; 5; 6).

Evaluarea datelor ne-a permis să conchidem că

Tabelul 4

Distribuția pacienților în funcție de dozele preparatelor în perioada inițială a tratamentului

| Preparat/doză | Total | | Lotul I | | Lotul II | |
|-------------------------|-------|-------|---------|-------|----------|-------|
| | N | % | N | % | N | % |
| Amitriptilina** <75 mg | 62 | 26,61 | 46 | 74,19 | 16 | 25,81 |
| Amitriptilina** 100 mg | 133 | 57,08 | 116 | 87,22 | 17 | 12,78 |
| Amitriptilina** >150 mg | 38 | 16,31 | 35 | 92,11 | 3 | 7,89 |
| Clomipramina* <75 mg | 21 | 12,73 | 19 | 90,48 | 2 | 9,52 |
| Clomipramina* 100 mg | 118 | 71,52 | 107 | 90,68 | 11 | 9,32 |
| Clomipramina* >150 mg | 26 | 15,76 | 25 | 96,15 | 1 | 3,85 |
| Imipramina* <75 mg | 17 | 13,71 | 13 | 76,47 | 4 | 23,53 |
| Imipramina* 100 mg | 90 | 72,58 | 81 | 90,00 | 9 | 10,00 |
| Imipramina* >150 mg | 17 | 13,71 | 16 | 94,12 | 1 | 5,88 |
| Venlafaxina* <75 mg | 29 | 33,33 | 27 | 93,10 | 2 | 6,90 |
| Venlafaxina* 112,5 mg | 50 | 57,47 | 49 | 98,00 | 1 | 2,00 |
| Venlafaxina* >150 mg | 8 | 9,20 | 8 | 100,0 | 0 | 0 |

Notă. **p<0,05 la compararea loturilor pentru amitriptilina; *p>0,05 - pentru celelalte preparate.

Tabelul 5

Distribuția pacienților în funcție de dozele preparatelor pe parcursul tratamentului staționar

| Preparat/doză | Total | | Lotul I | | Lotul II | |
|--------------------------|-------|-------|---------|--------|----------|-------|
| | N | % | N | % | N | % |
| Amitriptilina*** <100 mg | 39 | 19,70 | 29 | 74,36 | 10 | 25,64 |
| Amitriptilina*** 150 mg | 96 | 48,48 | 76 | 79,17 | 20 | 20,83 |
| Amitriptilina*** >200 mg | 63 | 31,82 | 60 | 95,24 | 3 | 4,76 |
| Clomipramina* <100 mg | 18 | 11,69 | 15 | 83,33 | 3 | 16,67 |
| Clomipramina* 150 mg | 96 | 62,34 | 88 | 91,67 | 8 | 8,33 |
| Clomipramina* >200 mg | 40 | 25,97 | 37 | 92,50 | 3 | 7,50 |
| Imipramina** <100 mg | 15 | 13,89 | 12 | 80,00 | 3 | 20,00 |
| Imipramina** 150 mg | 59 | 54,63 | 51 | 86,44 | 8 | 13,56 |
| Imipramina** >200 mg | 34 | 31,48 | 34 | 100,0 | 0 | 0 |
| Venlafaxina* <150 mg | 19 | 32,76 | 18 | 94,74 | 1 | 5,26 |
| Venlafaxina* 187,5 mg | 24 | 41,38 | 23 | 95,83 | 1 | 4,17 |
| Venlafaxina* >225 mg | 15 | 25,86 | 14 | 93,33 | 1 | 6,67 |
| Mianserina* <30 mg | 14 | 51,85 | 13 | 92,86 | 1 | 7,14 |
| Mianserina* 45 mg | 13 | 48,15 | 12 | 92,31 | 1 | 7,69 |
| Paroxetina* 10 mg | 5 | 15,63 | 5 | 100,00 | 0 | 0 |
| Paroxetina* 20 mg | 19 | 59,38 | 18 | 94,74 | 1 | 5,26 |
| Paroxetina* 40 mg | 8 | 25,00 | 8 | 100,0 | 0 | 0 |
| Fluoxetina* 40 mg | 13 | 81,25 | 11 | 84,62 | 2 | 15,38 |
| Fluoxetina* 60 mg | 3 | 18,75 | 3 | 100,0 | 0 | 0 |
| Sertralina* 50 mg | 1 | 7,14 | 1 | 100,0 | 0 | 0 |
| Sertralina* 100 mg | 7 | 50,00 | 6 | 85,41 | 1 | 14,29 |
| Sertralina* >150 mg | 6 | 42,86 | 6 | 100,0 | 0 | 0 |

Notă. ***p<0,01 la compararea loturilor pentru amitriptilina; **p<0,05 - pentru imipramina; *p>0,05 - pentru celelalte preparate.

Tabelul 6

Distribuția pacienților în funcție de dozele preparatelor la ieșire din staționar

| Preparat/doză | Total | | Lotul I | | Lotul II | |
|-------------------------|-------|-------|---------|--------|----------|-------|
| | N | % | N | % | N | % |
| Amitriptilină** <100 mg | 37 | 18,78 | 26 | 70,27 | 11 | 29,73 |
| Amitriptilină** 150 mg | 107 | 54,31 | 89 | 83,18 | 18 | 16,82 |
| Amitriptilină** >200 mg | 53 | 26,90 | 49 | 92,45 | 4 | 7,55 |
| Clomipramină* <100 mg | 22 | 14,19 | 19 | 86,36 | 3 | 13,64 |
| Clomipramină* 150 mg | 112 | 72,26 | 101 | 90,18 | 11 | 9,82 |
| Clomipramină* >200 mg | 21 | 13,55 | 21 | 100,00 | 0 | 0 |
| Imipramină* <100 mg | 43 | 38,74 | 37 | 86,05 | 6 | 13,95 |
| Imipramină* 150 mg | 64 | 57,66 | 59 | 92,19 | 5 | 7,81 |
| Imipramină* >200 mg | 4 | 3,60 | 4 | 100,0 | 0 | 0 |
| Venlafaxină* <150 mg | 26 | 43,33 | 24 | 92,31 | 2 | 7,69 |
| Venlafaxină* 187,5 mg | 27 | 45,00 | 26 | 96,30 | 1 | 3,70 |
| Venlafaxină* >225 mg | 7 | 11,67 | 7 | 100,0 | 0 | 0 |
| Mianserină* <30 mg | 18 | 66,67 | 16 | 88,89 | 2 | 11,11 |
| Mianserină* 60 mg | 9 | 33,3 | 9 | 100,0 | 0 | 0 |
| Paroxetină* 20 mg | 14 | 45,16 | 13 | 92,86 | 1 | 7,14 |
| Paroxetină* 40 mg | 17 | 54,84 | 17 | 100,0 | 0 | 0 |
| Fluoxetină* 20 mg | 5 | 27,78 | 4 | 80,00 | 1 | 20,00 |
| Fluoxetină* 40 mg | 13 | 72,22 | 12 | 92,31 | 1 | 7,69 |
| Sertralina* <100 mg | 4 | 23,53 | 3 | 75,00 | 1 | 25,00 |
| Sertralina* 150 mg | 7 | 41,18 | 7 | 100,0 | 0 | 0 |
| Sertralina* >200 mg | 6 | 35,29 | 6 | 100,0 | 0 | 0 |

Notă. **p<0,05 la compararea loturilor pentru amitriptilină; *p>0,05 - pentru celelalte preparate.

În perioada inițială a tratamentului bolnavilor le-am indicat preponderent preparate în doze de circa 100 mg/zi – amitriptilina – 133 cazuri (57,08%) din toate prescripțiile acestui preparat, clomipramina – 118 (71,52%), imipramina - 90 (72,58%), venlafaxina - 50 (57,47%). Este de remarcat faptul că medicamentele în doze de circa 75 de mg au fost indicate la fel destul de frecvent - iarăși amitriptilina – 62 cazuri (26,61%) din toate administrările, clomipramina - 21 (12,73%), imipramina - 17 (13,71%). Însă cel mai des aceste doze de 75 mg/zi au fost utilizate pentru venlafaxină – în circa o treime de cazuri - 29 (33,33%).

Observațiile noastre au stabilit că pe parcursul tratamentului staționar bolnavii au beneficiat de doze de antidepressive tricyclice în jur de 150 mg/zi – câte 96 de cazuri pentru amitriptilină (48,48%) și clomipramină (62,34%), pentru imipramină – 59 (54,63%), iar de venlafaxină la doze de 187,5 mg/zi - 24 de pacienți (41,38%). În cazul mianserinei raportul este aproximativ același – 14 (51,85%) subiecți au luat doze de 30 mg/zi, iar 13 (48,15%) pacienți - doze de 45 mg/zi. Paroxetină în doze de 40 mg/zi a fost administrată în mai mult din jumătate de cazurile de prescriere a acestui preparat – 19 (59,38%). Remarcăm că fluoxetină în doze de 40 mg/zi a fost utilizată la marea majoritate a pacienților - 13 (81,25%), care au primit acest medicament. În cazul indicării sertralinei predomină bolnavii, care au luat acest pre-

parat în doze de 100 mg/zi și 150 mg/zi, respectiv 7 (50,00%) și 6 (42,86%). Doze de peste 200 mg/zi de preparate cu acțiune duală au fost prescrise în circa o pătrime din cazuri – pentru amitriptilină – 63 bolnavi (31,82%); clomipramină – 40 (25,97%); imipramină – 34 (31,48%), venlafaxină – 15 (25,86%).

Se poate cu certitudine observa că la ieșire din staționar în mai mult de jumătate din cazuri pacienților le-au fost administrate ADT-ce în doze de circa 150 mg/zi. Astfel, amitriptilina, în aceste doze, a fost prescrisă la 107 bolnavi (54,31%), clomipramina - la 112 subiecți (72,26%), imipramina – la 64 pacienți (57,66%). Observăm că venlafaxina în doze de 150 mg/zi și 187,5 mg/zi a fost indicată în proporții aproximativ egale – 26 bolnavi (43,33%) în primul caz și 27 (45,00%) în cel de-al doilea caz. Mianserina a fost indicată predominant în doze de 30 mg/zi - 18 bolnavi (66,67%), paroxetina – în doze de 40 mg/zi, 17 bolnavi (54,84%), fluoxetina - în doze de 40 mg/zi, 13 bolnavi (72,22%), sertralina - în doze de 150 mg/zi, 7 cazuri (41,18%).

Precizăm faptul că la începutul tratamentului a fost evitată indicarea concomitentă și a altor medicamente psihotrope, iar pe parcurs nu am folosit mai mult de trei preparate. Însă asocierea lor a fost orientată spre sporirea acțiunii curative, urgentarea procesului de vindecare. Terapia de augmentare s-a efectuat prin completarea tratamentului cu timostabi-

lizatoare (carbamazepină, preparate de litiu, derivați de acid valproic), care au fost indicate pentru a stabili dispoziția și a preveni recidivul depresiei. Cazurile noastre atestă că bolnavilor le-au fost indicate următoarele normotimice: carbamazepina – 432 cazuri (70,59%), valproații - 127 cazuri (20,75%) și sărurile de litiu – 53 cazuri (8,66%). Cu toate că augmentarea cu litiu este foarte bine studiată, acest preparat a fost indicat numai în circa zece la sută din cazuri din motivul lipsei acestuia pe piața farmaceutică din Moldova în ultimii ani. Litiul crește transmiterea serotoninergică [14]. Studiile demonstrează obținerea efectului în urma adăugării litiului la antidepresive triciclice, dar există dovezi ale efectului litiului și asupra ISRS, și venlafaxinei [15].

Datele au demonstrat că per ansamblu, la primele administrări, carbamazepina, în doze de ≤ 200 mg/zi, a fost indicată cel mai des - 241 bolnavi (56,05%) (tabelul 7). Inițial preparatul a fost indicat seara, iar dozele au crescut progresiv cu 100 mg/zi la 3-4 zile până la 600 mg/zi. Acest fapt a produs atenuarea lăbilității afective, iar manifestările depresiei deveneau mai puțin proeminente. Sintetizând datele literaturii atestăm că litiul potențează efectul antidepresiv [14, 15, 16]. Sărurile de litiu, în doze de 500 mg/zi, au fost prescrise inițial la 35 bolnavi (66,04%), iar pe parcurs dozele acestui preparat au fost stabilite între 300 și 900 mg/zi, și respectiv cu o litemie de 0,4-0,6 mEq/l, monitorizată periodic. Observațiile noastre au

stabilit că principalele indicații de prescriere a acidului valproic au fost nu numai stabilizarea timiei, fenomenelor psihotice, dar și profilaxia maladiei. Valproații, în doze de ≤ 300 mg/zi au fost indicate la 62 persoane (49,60%), ca pe parcurs dozele să fie mărite săptămânal cu 300 mg/zi până la cea optimă, (20-30 mg/kg/zi).

Rezultatele denotă că la externare predomină pacienții cu doze moderate de timostabilizatoare – Carbamazepină 200 mg/zi – 317 cazuri (73,55%) (tabelul 8) din numărul total de administrări ale acestui preparat, Săruri de litiu 500 mg/zi – 31 cazuri (57,41%) și Valproați 300 mg/zi – 80 cazuri (62,99%).

Este de remarcat că neurolepticele le-am utilizat în depresiile profunde (27,12%), marcate de neliniște, agitație, idei delirante, risc suicidar iminent, fenomene halucinatorii, având capacitatea de a controla eficient aceste simptome psihotice. În vederea diminuirii și înlăturării acestor manifestări psihopatologice s-a indicat Risperidona, Olanzepina, Amisulprida și Clozapina.

Datele atestă că, per ansamblu, la medicația de bază cu antidepresive, subiecții au primit neuroleptice, dintre care aproape jumătate fiind clozapina – 70 cazuri (43,21%), urmate de olanzepină - 41 bolnavi (25,31%) și risperidonă – 35 persoane (21,60%). Amisulprida a fost prescrisă numai la 16 bolnavi (9,88%) din cauza apariției relativ recente a acestui medicament pe piața din Moldova.

Cazurile noastre denotă că la prima administrare, cele mai frecvente doze ale neurolepticelor s-au dis-

Tabelul 7

Distribuția pacienților în funcție de dozele normotimicelor la prima administrare

| Preparat/doză | Total | | Lotul I | | Lotul II | |
|---------------------------------|-------|-------|---------|-------|----------|-------|
| | N | % | N | % | N | % |
| Carbamazepină*200 mg | 241 | 56,05 | 209 | 86,72 | 32 | 13,28 |
| Carbamazepină*400 mg | 182 | 42,33 | 159 | 87,36 | 23 | 12,64 |
| Carbamazepină* ≥ 600 mg | 7 | 1,63 | 7 | 100,0 | 0 | 0 |
| Săruri de litiu*500 mg | 35 | 66,04 | 32 | 91,43 | 3 | 8,57 |
| Săruri de litiu * ≥ 750 mg | 18 | 33,96 | 18 | 100,0 | 0 | 0 |
| Valproați*300 mg | 62 | 49,60 | 55 | 88,71 | 7 | 11,29 |
| Valproați*600 mg | 56 | 44,80 | 54 | 96,43 | 2 | 3,57 |
| Valproați * ≥ 900 mg | 7 | 5,60 | 7 | 100,0 | 0 | 0 |

Notă. * $p > 0,05$ - la compararea loturilor acestor preparate.

Tabelul 8

Distribuția pacienților în funcție de dozele normotimicelor la ieșire din staționar

| Preparat/doză | Total | | Lotul I | | Lotul II | |
|---------------------------------|-------|-------|---------|-------|----------|-------|
| | N | % | N | % | N | % |
| Carbamazepină*200 mg | 317 | 73,55 | 274 | 86,44 | 43 | 13,56 |
| Carbamazepină*400 mg | 114 | 26,45 | 102 | 89,47 | 12 | 10,53 |
| Săruri de litiu*500 mg | 31 | 57,41 | 30 | 96,77 | 1 | 3,23 |
| Săruri de litiu * ≥ 750 mg | 23 | 42,59 | 21 | 91,30 | 2 | 8,70 |
| Valproați*300 mg | 80 | 62,99 | 72 | 90,00 | 8 | 10,00 |
| Valproați* ≥ 600 mg | 47 | 37,01 | 46 | 97,87 | 1 | 2,13 |

Notă. * $p > 0,05$ - la compararea loturilor acestor preparate.

Tabelul 9

Distribuția pacienților în funcție de dozele neurolepticelor la prima administrare

| Preparat/doză | Total | | Lotul I | | Lotul II | |
|--------------------|-------|-------|---------|-------|----------|-------|
| | N | % | N | % | N | % |
| Risperidonă*1 mg | 9 | 25,00 | 5 | 55,56 | 4 | 44,44 |
| Risperidonă*2 mg | 27 | 75,00 | 23 | 85,19 | 4 | 14,81 |
| Olanzepină*5 mg | 33 | 70,21 | 25 | 75,76 | 8 | 24,24 |
| Olanzepină*10 mg | 14 | 29,79 | 12 | 85,71 | 2 | 14,29 |
| Amisulpridă*100 mg | 12 | 75,00 | 12 | 100,0 | 0 | 0 |
| Amisulpridă*200 mg | 4 | 25,00 | 3 | 75,00 | 1 | 25,00 |
| Clozapină*25 mg | 53 | 71,62 | 39 | 73,58 | 14 | 26,42 |
| Clozapină*50 mg | 21 | 28,38 | 13 | 61,90 | 8 | 38,10 |

Notă. *p>0,05 - la compararea loturilor acestor preparate.

Tabelul 10

Distribuția pacienților în funcție de dozele neurolepticelor la ieșire din staționar

| Preparat/doză | Total | | Lotul I | | Lotul II | |
|--------------------|-------|-------|---------|-------|----------|-------|
| | N | % | N | % | N | % |
| Risperidonă*1 mg | 19 | 54,29 | 14 | 73,68 | 5 | 26,32 |
| Risperidonă*2 mg | 16 | 45,71 | 14 | 87,50 | 2 | 12,50 |
| Olanzepină*5 mg | 39 | 86,67 | 30 | 76,92 | 9 | 23,08 |
| Olanzepină*10 mg | 6 | 13,33 | 5 | 83,33 | 1 | 16,67 |
| Amisulpridă*100 mg | 15 | 88,24 | 14 | 93,33 | 1 | 6,67 |
| Amisulpridă*200 mg | 2 | 11,76 | 2 | 100,0 | 0 | 0 |
| Clozapină*25 mg | 70 | 94,59 | 50 | 71,43 | 20 | 28,57 |
| Clozapină*50 mg | 4 | 5,41 | 2 | 50,00 | 2 | 50,00 |

Notă. *p>0,05 - la compararea loturilor acestor preparate.

tribuit în felul următor: pentru risperidonă, în doze de 2 mg/zi – 27 cazuri, 75,00%; pentru olanzepină – 5 mg/zi – 33 cazuri, 70,21%; pentru amisulpridă – 100 mg/zi – 12 cazuri, 75,00% și pentru clozapină – 25 mg/zi – 53 cazuri, 71,62% (tabelul 9).

Iar la ieșire din staționar datele se prezintă astfel: risperidona – 1 mg/zi – 19 cazuri (54,29%); olanzepina – 5 mg/zi 39 (86,67%); amisulprida – 100 mg/zi – 15 (88,24%) și clozapina – 25 mg/zi – 70 cazuri (94,59%) (tabelul 10).

Discuții

Tratamentul indicat ne-a permis reducerea simptomelor psihopatologice, instalarea rapidă a efectului, acceptabilitatea (compliance) la terapie, tolerabilitatea la interacțiuni medicamentoase, evitarea efectelor adverse majore. Rezultatele obținute de noi demonstrează că evitarea polipragmaziei a permis minimizarea interacțiunilor medicamentoase, iar subiectul putea mai ușor să urmeze indicațiile. Deaceea, în aceste condiții, pacienților, care nu se supuneau tratamentului cu preparatul de primă alegere, era mult mai acceptabil ca la antidepresiv să fie adăugat încă un remediu, în scopul de a obține o acțiune suplimentară sau chiar sinergică. Neajunsul de bază a acestei metode a constat în creșterea riscului de dezvoltare ale efectelor nedorite în urma acțiunii reciproce ale acestor preparate.

Concluzii:

1. Managementul bolnavilor s-a bazat pe un tratament individualizat, cu folosirea preparatelor antidepresive în doză adecvată; cu monitorizarea și evaluarea stării pacienților la anumite intervale de timp pe parcursul a cinci săptămâni; continuu, cu observația stării până la stabilizarea stării și atingerea remisiunii; de optimizare, bazată pe creșterea/ accelerarea dozelor de antidepresive, în scopul facilitării instalării efectului terapeutic, dar și cu excluderea politerapiei.

2. Strategiile terapeutice au inclus tratament de înlocuire cu folosirea unui antidepresiv din alta clasă; de trecere (substituția) - trecerea la alt antidepresiv, cu altă structură și mecanism de acțiune; de combinare, cu adăugarea unui alt antidepresiv; de augmentație, cu adăugarea/asocierea unui/ mai multor preparat/e, care crește/cresc concentrația antidepresivului.

3. În perioada inițială a tratamentului și-a demonstrat eficacitatea prescrierea parenterală a antidepresivelor triciclice (i.m., în perfuzie), dar și venlafaxinei, cu o trecere a acestui preparat la paroxetină (p<0,001). În cazul simptomatologiei anxios-agitate se atestă eficacitatea prescrierii amitriptilinei, prescris singur sau în asociere de scurtă durată cu mianserina. Conform algoritmului elaborat, clomipramina, în unele cazuri cu o trecere la sertralină, a fost cel mai indicat preparat în cazul bolnavilor cu depresie rezis-

tentă melancolică. Imipramina, cu trecerea ulterioară la fluoxetină, a fost eficace subiecților cu depresie rezistentă apatic-adinamică.

4. Administrarea timostabilizatoarelor a produs atenuarea lăbilității afective, a amplificat efectul antidepresiv și a corectat riscul virajului dispozițional. Evaluarea rezultatelor a demonstrat necesitatea prescrierii bolnavilor cel mai frecvent a carbamazepinei (70,59%), urmată de valproați (20,75%) și săruri de litiu (8,66%). Antipsihoticele atipice, în doze minime, clozapina – 70 cazuri (43,21%), olanzepină - 41 (25,31%), risperidonă – 35 (21,60%), amisulprida 16 (9,88%) au corectat elementele psihotice ale pacienților.

Bibliografie

1. Brevet de invenție. MD 17 Z 2009.04.30 A61K 31/131;P 25/24. Metodă de tratament al stărilor depresive anxioase rezistente/ Cărașu Ghenadie (MD). Cererea depusă 2008.06.13, BOPI nr 4/2009.
2. Brevet de invenție. MD 18 Z 2009.04.30 A61K 31/136;P 25/24. Metodă de tratament al depresiilor melancolice rezistente/ Cărașu Ghenadie (MD). Cererea depusă 2008.06.13, BOPI nr 4/2009.
3. Cărașu Gh. Unele variante clinice în depresiile refractare. Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2005, p. 160-164.
4. Gelder M., Gath D., Mayon R. Tratat de Psihiatrie. Oxford, Ed. A. P. L. R. București, 1994, pag. 173-213.
5. Gheorghe M.D. Actualități în psihiatria biologică. București, 1999, 435 p.
6. Nacu A., Cărașu G. Venlafaxin. Eficacitate clinică,

caracteristici comparative. În: Curierul medical. Chișinău, N 6, 2007, p. 49-52.

7. Nedelciuc G., Cărașu G. The clinical evolution of resistant depression. 9 th Congress for Bridging Eastern and Western Psychiatry, Iași, România, 2006, p. 97.

8. Prelipceanu D., Mihailescu R., Teodorescu R. Tratat de sănătate mintală, vol.1, București, 2000, 622 p.

9. American Psychiatric Association: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder (Revision). Am J Psychiatry 2002; 159(April suppl).

10. Ellison J.M., Harney P.A. Treatment-resistant depression and the collaborative treatment relationship. J Psychother Pract Res. 2000 Winter;9(1):7-17.

11. Fava M., Davidson K.G. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. Psychiatr. Clin. of New Amer. 1996. Vol. 19. N 2.

12. McPherson S. and al. The effectiveness of psychological treatments for treatment-resistant depression: a systematic review. Acta Psychiatr Scand. 2005 May;111(5):331-40.

13. Sharan P., Saxena S. Treatment-resistant depression: clinical significance, concept and management. Natl Med J India. 1998 Mar-Apr;11(2):69-79.

14. Shelton R.C. and al. Therapeutic options for treatment-resistant depression. CNS Drugs. 2010 Feb 1;24(2):131-61.

15. Schindler F., Angheliescu I.G. Lithium versus lamotrigine augmentation in treatment resistant unipolar depression: a randomized, open-label study. Int Clin Psychopharmacol. 2007 May; 22(3):179-82.

16. Schwartz T. L., J. Petersen T. Depression: Treatment Strategies and Management (Medical Psychiatry Series). 2006, 296 p.